

### Feste Wirkstoff-Formulierung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, feste Wirkstoff-Formulierungen enthaltend feste Wirkstoffe, Dispergiermittel, sowie Polymere die zusammen eine feinteilige überwiegend amorphe Mischung eingehen, ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Applikation  
5 der enthaltenen biologisch aktiven Wirkstoffe.

Schwerlösliche Wirkstoffe sind durch den stark eingeschränkten Transport vom Ort der Applikation zum Ort der gewünschten Wirkung im biologischen System in ihrer Effizienz stark eingeschränkt. Es sind bereits zahlreiche Ansätze bekannt, die Löslichkeit oder allgemein die Bioverfügbarkeit solcher schwerlöslichen Wirkstoffe durch geeignete Maßnahmen in der Formulierung  
10 zu verbessern.

So wird in Müller et al., Pharm. Ind. 61, Nr.1:74-78 (1999) beschrieben, wie durch Mahlung kristalliner Wirkstoffe in Hochdruckhomogenisatoren zu sog. Nanosuspensionen die Lösungsgeschwindigkeit durch Vergrößerung der Oberfläche, durch erhöhte Sättigungslöslichkeit, sowie durch Verkürzung der Diffusionsstrecke verbessert werden kann. In G.G. Liversidge et al., Int. J.  
15 Pharm. 125: 91 (1995) wird in ähnlicher Weise beschrieben, dass eine Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit kristalliner Wirkstoffe durch Mahlung in Kugelmøhlen zu feinteiligen Suspensionen erzielt werden kann.

Eine weitere Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe wird in H. Auweter et al., Angew. Chem. Int. Ed. 38, No.15: 2188-91 (1999) berichtet, indem der Wirkstoff durch Fällung feinteilig und zudem röntgenamorph hergestellt wird und dieser Zustand durch eine die feinteilig amorphen Wirkstoffpartikeln umgebenden Hülle stabilisiert wird. Die Löslichkeit eines Stoffes im amorphen Zustand ist größer als die Löslichkeit im kristallinen Zustand. Zusätzlich zu oben  
20 beschriebenen Vorteilen feinteiliger Formulierungen stellt die Formulierung im amorphen Zustand somit einen weiteren Vorteil dar. Oben bezeichnete feinteilig amorphe Kern-Hülle Partikeln sind  
25 auch Gegenstand der EP0065193A2 und EP 0932339B1.

Es zeigte sich nun, dass sich der feinteilig amorphe Zustand nicht für alle Wirkstoffe gleichermaßen einfach und ausreichend langfristig durch eine entsprechende Hüllschicht stabilisieren lässt. Aufgabe der vorliegenden Entwicklung war es, den feinteilig amorphen Zustand der Wirkstoffe auf anderem Wege zu stabilisieren, um somit die oben bezeichneten Vorteile der besseren Bioverfügbarkeit mit den Vorteilen der besseren Lagerstabilität und der breiteren Anwendbarkeit auf  
30 unterschiedliche Wirkstoffe zu verknüpfen.

Es wurden nun neue, pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gefunden, die aus

- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
- mindestens einem Dispergiermittel,
- mindestens ein Polymer sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen

5 bestehen, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen. Wirkstoff, Dispergiermittel und Polymer bilden darin eine überwiegend amorphe Mischphase. Zur besseren Handhabung können diese Partikeln zusätzlich in einen Trägerstoff eingebettet sein.

"Überwiegend amorph" bedeutet, dass mehr als die Hälfte, vorzugsweise mehr als 70 % des Wirkstoffs in der erfindungsgemäßen Formulierung amorph vorliegt. Als Maß für den amorphen Zustand kann umgekehrt der Grad der Kristallinität in einfacher, dem Fachmann bekannten Weise  
10 mittels Differentialthermoanalytik (engl Differential Scanning Calorimetry, DSC) bestimmt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von amorphen Gemischen, auf Basis kristalliner Wirkstoffe, insbesondere von Wirkstoffformulierungen auf Basis kristalliner Wirkstoffe, mit den Schritten  
15

- a) Vollständiges Lösen des Wirkstoffs A) in einem Lösungsmittel 1, gegebenenfalls zusammen mit einem Dispergierhilfsmittel C) unter Bildung einer Lösung E).
- b) Bereitstellen eines Verdrängungsmittels 2, insbesondere einer Flüssigkeit 2, in der sich der Wirkstoff A) zu weniger als 1 Gew.-% löst und die sich mit dem Lösungsmittel 1 mischen lässt und die eine Fällung des Wirkstoffs A) bewirkt, als Lösung F.  
20
- c) Hinzufügen eines Polymeren B), insbesondere in Wasser gutlösliche überwiegend amorphe Polymere, insbesondere bevorzugt ausgewählt aus der Reihe: Dextrane, Dextrine, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyasparaginsäure und Alginate zur Lösung aus Schritt a) und/oder zur Lösung F) aus Schritt b).
- 25 d) Vermischen zweier Lösungsmittelströme der Lösungen E) und F) bevorzugt in einer Mischdüse, wobei beide Teilströme der Mischzone kontinuierlich und gleichmäßig zugeführt werden, gegebenenfalls unter Bildung einer turbulenten Strömung im Bereich der Mischzone.
- e) Entfernen der Lösungsmittel aus dem Gemisch durch insbesondere Gefriertrocknen, Sprühtrocknen oder Sprühgranulation.  
30

Bevorzugt erfolgt die Vermischung gemäß Schritt d) und gegebenenfalls Bildung einer turbulenten Strömung durch einen Druckgradienten über der Mischdüse, durch Rühren oder durch Ultraschallbehandlung der gemischten Ströme.

Die Viskosität der Lösungen E) und F) wird insbesondere kleiner als 100 mPas gehalten.

- 5 Das Verdrängungsmittel 2 kann insbesondere Wasser oder eine wässrige Lösung einer Säure, einer Base oder eines Salzes sein.

- Das Lösungsmittel 1 kann bevorzugt ein niedermolekulares organisches Lösungsmittel, insbesondere eines ausgewählt aus der Reihe der kurzkettigen Alkohole mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methanol, Ethanol, 2-Propanol, der kurzkettigen Glykole, wie z.B. Ethylenglykol, 1,2-Propylenglykol, der kurzkettigen Ketone mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Aceton, 2-Butanon, Karbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Ether, wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran oder Methyl-tert-butylether, Ester wie z.B. Methylacetat, Ethylacetat oder Ameisensäuremethylester, heterozyklische Amine wie z.B. Pyridine, Formamide wie z.B. Dimethylformamid, oder auch n-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid oder eine wässrige Lösung einer Base oder einer Säure  
10 sein. Die zuvor genannten Lösungsmittel können jeweils allein oder in Mischung zur Anwendung kommen.  
15

- In einer bevorzugten Variante des Verfahrens wird vor dem Trocknungsschritt e) der Suspension 10 bis 30 Gew.-% eines Trägerstoffes, ausgewählt aus der Reihe Talkum, Polyethylenglykol, modifizierte Stärke oder hochmolekularer Zucker, gegebenenfalls auch weiteres Polymer B), jeweils  
20 bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zugegeben.

Wirkstoff A) kann jeder in reinem Wasser schwerlösliche Wirkstoff sein, sein Anteil in der fertigen Formulierung beträgt 0,5 – 50 Gew.-%, bevorzugt 5 – 30 Gew.-%, bezogen auf das Gemisch.

- Dispergiermittel C) oder Mischung von Dispergiermitteln, werden für den Wirkstoff spezifisch ausgewählt. Der Anteil der Summe der Menge aller Dispergiermittel C) im Verhältnis zur Menge  
25 an Wirkstoff A) beträgt das 0,1-fache bis 5-fache, bevorzugt das 0,25-fache bis 3-fache, besonders bevorzugt das 0,5-fache bis 2-fache.

Der Anteil der Summe der Polymeren B) in der fertigen Formulierung beträgt 5 – 90 Gew.-%, bevorzugt 10 – 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 – 75 Gew.-%.

- Evtl. weitere Zusatzstoffe sind übliche im Grundsatz bekannte Zusatz- und Hilfsstoffe für Formulierungen, wie Weichmacher, Quellmittel oder Konservierungsmittel.  
30

Geeignete Dispergiermittel C) können in einfacher, dem Fachmann bekannter Weise durch z.B. Betrachtung des Sedimentationsverhaltens gefunden werden. Dazu wird kristalliner oder amorpher Wirkstoff zerrieben und zu gleichen Teilen mit einer Auswahl von Dispergiermitteln in Wasser suspendiert (z.B. jeweils 0,2 g Wirkstoff mit 0,2 g Dispergiermittel in 15 ml Wasser). Die Suspension wird daraufhin durch Behandlung mit Ultraschall redispersiert und die Wirkung des Dispergiermittels an Hand des Sedimentationsverhaltens beobachtet. Geeignete Dispergiermittel C) zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Sedimentation des partikulären Wirkstoffs A) stark verzögern oder unterbinden. Geeignet ist z.B. ein Dispergiermittel C) das die Sedimentation bis um 30 min. verhindert. Die Auswahl der zu prüfenden Dispergiermittel C) kann im Vorfeld eingeschränkt werden durch Betrachtung des elektrochemischen Grenzflächenpotenzials des Wirkstoffs A) in wässriger Umgebung sowie durch Betrachtung der zu erwartenden Wechselwirkungen des Dispergiermittels mit dem Wirkstoffmolekül.

Als Dispergiermittel C) kommen für die erfindungsgemäßen Gemische alle üblichen nichtionogenen, anionischen, kationischen und zwitterionischen Stoffe mit den oberflächenaktiven Eigenschaften in Frage, die üblicherweise in Formulierungen eingesetzt werden. Zu diesen Stoffen gehören Umsetzungsprodukte von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäureester, Phosphorsäure-mono-ester und Phosphorsäure-di-ester, sowie weiterhin Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfate, Alkylarylsulfate, Alkylethersulfate, Alkylarylethersulfate, Tetra-alkylammoniumhalogenide, Trialalkylaryl-ammoniumhalogenide, Alkylarylethoxylate, Sorbitanethoxylate und Alkylamin-sulfonate. Die Dispergiermittel C) können einzeln oder auch in Mischung eingesetzt werden. Vorzugsweise genannt seien auch Umsetzungsprodukte von Rizinusöl mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:20 bis 1:60, Umsetzungsprodukte von C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoholen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:50, Umsetzungsprodukte von Fettaminen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:2 bis 1:20, Umsetzungsprodukte von 1 mol Phenol mit 2 bis 3 mol Styrol und 10 bis 50 mol Ethylenoxid, Umsetzungsprodukte von C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylphenolen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:30, Alkylglykoside, C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylbenzol-sulfonsäuresalze, wie z.B. Calcium-, Monoethanolammonium-, Di-ethanolammonium- und Tri-ethanolammonium-Salze.

Als Beispiele für nicht-ionische Dispergiermittel C) seien die unter den Bezeichnungen Pluronic PE 10 100 und Pluronic F 68 (Fa. BASF) und Atlox 4913 (Fa. Uniqema) bekannten Produkte genannt. Ferner infrage kommen Tristyryl-phenyl-ethoxylate. Als Beispiele für anionische Dispergiermittel C) seien das unter der Bezeichnung Baykanol SL (= Kondensationsprodukt von sulfoniertem Ditolyether mit Formaldehyd) im Handel befindliche Produkt der Bayer AG genannt sowie phosphatierte oder sulfatierte Tristyryl-phenol-ethoxylate, wobei Soprophor SLK und Soprophor 4D 384 (Fa. Rhodia) speziell genannt seien.

Beispielhaft genannt als Dispergiermittel C) seien außerdem Copolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, Umsetzungsprodukte von Tristyrylphenol mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, wie Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 24 Ethylenoxid-Gruppen, Tristyrylphenoethoxylat mit durchschnittlich 54 Ethylenoxid-Gruppen oder Tristyrylphenol-ethoxylat-propoxylat mit durchschnittlich 6 Ethylenoxid- und 8 Propylenoxid-Gruppen, weiterhin phosphatierte oder sulfatierte Tristyrylphenol-ethoxylate, wie phosphatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, sulfatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen oder Ammonium-Salz von phosphatiertem Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, ferner Lipide, wie Phospholipid-Natrium-Glycolat oder Lecithin, und auch Liguinsulfonate. Darüber hinaus kommen auch Stoffe mit Netzmittel-Eigenschaften in Betracht. Vorzugsweise genannt seien Alkylphenol-ethoxylate, Dialkyl-sulfosuccinate, wie Di-isooctyl-sulfosuccinat-Natrium, Laurylethersulfate und Polyoxyethylen-sorbitan-Fettsäure-ester.

Geeignete Polymere B) zur Verwendung in erfindungsgemäßen Formulierungen sind in Wasser gutlösliche überwiegend amorphe Polymere, vor allem hochpolare Polymere, insbesondere solche mit verschiedenen polaren funktionellen Gruppen. Als solche zu nennen sind bevorzugt Dextrane, Dextrine, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyasparaginsäure und Alginate. In Betracht kommen dabei sowohl einzelne dieser Polymere B) als auch beliebige Gemische der genannten Polymere B).

Unter dem Begriff "Polyvinylalkohol" sind im vorliegenden Fall sowohl wasserlösliche Polymerisationsprodukte des Vinylalkohols als auch wasserlösliche, teilverseifte Polymerisate des Vinylacetats zu verstehen, bevorzugt mit einem Acetatgruppen-Anteil zwischen 1 und 28 %, besonders bevorzugt mit einem Acetatgruppen-Anteil zwischen 15 und 28 %. Bevorzugt ist Polyvinylalkohol mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 10 000 und 200 000, besonders bevorzugt zwischen 13 000 und 130 000.

Unter dem Begriff "Polyvinylpyrrolidon" sind im vorliegenden Fall Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate mit einem zwischen 10 000 und 200 000, vorzugsweise zwischen 24 000 und 55 000 zu verstehen.

Für eine spezifische Paarung Wirkstoff/Dispergiermittel können geeignete Polymere in der dem Fachmann bekannten Weise an Hand des Kriteriums der möglichst weitreichenden Mischbarkeit gefunden werden. Zur Beurteilung der Mischbarkeit können z.B. die durch Differentialthermoanalytik ermittelten Glasübergangspunkte herangezogen werden. Liegen getrennte amorphe Phasen vor, so zeichnen sich diese im allgemeinen durch getrennte Glasübergangspunkte aus. Bildet sich

hingegen eine Mischphase kann diese z.B. mit einem Glasübergangspunkt identifiziert werden, der zwischen den Glasübergangspunkten der jeweiligen Einsatzstoffe liegt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein amorphes Gemisch auf Basis kristalliner Wirkstoffe, insbesondere Wirkstoffformulierung, bestehend wenigstens aus

- 5 0,5 bis 50 Gew.-%, insbesondere 5 bis 30 Gew.-%, eines bei 50°C gewöhnlich kristallinen Wirkstoffs A),
- 50 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, eines Polymeren B), insbesondere ausgewählt aus der Reihe: Dextrane, Dextrine, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyasparaginsäure und Alginat
- 10 und bezogen auf den Anteil an Wirkstoff A) das 0,1- bis 5-fache, bevorzugt das 0,25- bis 3-fach, besonders bevorzugt das 0,5- bis 2-fache, eines Dispergierhilfsmittels C), insbesondere einer nichtionogenen, anionischen kationischen oder zwitterionischen oberflächenaktiven Verbindung,
- dadurch gekennzeichnet, dass das Gemisch homogene Primärpartikel eines Gemisches der Stoffe A), B), C) mit einem mittleren Partikeldurchmesser von  $<5\text{ }\mu\text{m}$ , bevorzugt  $<2\text{ }\mu\text{m}$ , besonders be-
- 15 bevorzugt  $<1\text{ }\mu\text{m}$  aufweist, wobei hierin der Wirkstoff A) zu mehr als 50 % im amorphen Zustand vorliegt.
- Das Dispergierhilfsmittel C) ist bevorzugt ausgewählt aus der Reihe: Umsetzungsprodukten von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäure Ester, Phosphorsäure, Monoester
- 20 und Phosphorsäurediester, Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Propylenoxid Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfate, Alkylarylsulfate, Alkylethersulfate, Alkylarylethersulfate, Tetraalkylammoniumhalogenide, Trialkylarylammoniumhalogenide, Alkylarylethoxylat, Sorbitanethoxylate und Alkylaminsulfonate allein oder in beliebiger Mischung.
- Bevorzugt ist ein wirkstoffhaltiges Gemisch, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausge-
- 25 wählt ist aus der Reihe der Pflanzenschutzmittel wie z.B. Herbizide, Fungizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Schutzstoffe gegen Vogelfraß, Pflanzennährstoffe und Bodenstrukturverbesserungsmittel. Als Beispiele genannt seien hierzu Bistrifluron, Boramsulfuron, Mesosulfuron-methyl, Pyraclostrobin, Pyrifthalid, Abamectin, AC 94,377, Acequinocyl, Acibenzolar-S-methyl, Aclonifen, Acrinathrin, AKH-7088, Amidosulfuron, Amitraz, Anilofos, Anthraquinone, Atrazine,
- 30 Azafenidin, Azinphos-methyl, Azocyclotin, Azoxystrobin, Bflubutamid, Benalaxyl, Benazolinethyl, Benfluralin, Benomyl, Benoxacor, Bensulfuron-methyl, Bensultap, Benzobicyclon, Benzofenap, Benzoximate, Bifenazate, Bifenox, Bifenthrin, Bitertanol, Brodifacoum,

- Bromadiolone, Bromethalin, Bromobutide, Bromopropylate, Bromuconazole, Bupirimate, Buprofezin, Butafenacil, Butralin, Butroxydim, Cafenstrole, Captafol, Captan, Carbendazim, Carpropamid, Chinomethionat, Chlorbromuron, Chlordane, Chlorfluazuron, Chlorflurenol-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorothalonil, Chlorthal-dimethyl, Chlozolate, Chromafenozide, Cinidon-ethyl, Clodinafop-propargyl, Clofentezine, Clomeprop, Cloquintocet-mexyl, Cloransulam-methyl, Copper oxychloride, Copper sulfate (tribasic), Coumaphos, Coumatetralyl, Cumyluron, Cyclosulfamuron, Cyfluthrin, Beta-cyfluthrin, Cypermethrin, Alpha-cypermethrin, Beta-cypermethrin, Theta-cypermethrin, Cyprodinil, Daimuron, 2,4-DB, Deltamethrin, Desmedipham, Diafenthiuron, Dichlobenil, Dichlofluanid, Dichlorophen, Diclocymet, Diclomezine, Dicloran, Diclosulam, Dicofof, Diethofencarb, Difenacoum, Difenoconazole, Difethialone, Diflubenzuron, Diflufenican, Dimefuron, Dimethametryn, Dimethomorph, Diniconazole, Dinitramine, Dinobuton, Dinoterb, Diphacinone, Dithianon, Dithiopyr, Diuron, Dodemorph, Dodemorph acetate, Enamectin benzoate, Endosulfan, Epoxiconazole, Ergocalciferol, Esfenvalerate, Ethalfluralin, Ethametsulfuron-methyl, Ethofumesate, Ethoxysulfuron, Etobenzanid, Etoxazole, Famoxadone, Fenamidone, Fenarimol, Fenazaquin, Fenbuconazole, Fenbutatin oxide, Fenchlorazole-ethyl, Fencloirim, Fenhexamid, Fenoxaprop-P-ethyl, Fenoxycarb, Fencpiclonil, Fenpyroximate, Fentin acetate, Fentin hydroxide, Fentrazamide, Fenvalerate, Fipronil, Flamprop-M-isopropyl, Flamprop-M-methyl, Flocoumafen, Fluazinam, Fluazolate, fluazuron, Flucyclohexuron, Fludioxonil, Flufenoxuron, Flumetralin, Flumetsulam, Flumiclorac-pentyl, Fluoroglycofen-ethyl, Fluoroimide, Fluquinconazole, Flurazole, Flurenol-butyl, Fluridone, Flurochloridone, Fluroxypyr-meptyl, Flurtamone, Flusilazole, Flusulfamide, Fluthiacet-methyl, Flutolanil, Folpet, Fomesafen, Halofenozide, Halosulfuron-methyl, Haloxypop, Haloxypop-etotyl, Gamma-HCH, Heptachlor, Hexaconazole, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydramethylnon, Cyazofamid, Imazosulfuron, Imibenconazole, Iminoctadine tris(albesilate), Inabenzide, Indanofan, Indoxacarb, Ioxynil, Iaconazole, Iprodione, Iprovalicarb, Isoxaben, Isoxaflutole, Kresoxim-methyl, Lenacil, Lufenuron, MCPA, Mefenacet, Mefenpyr-diethyl, Mepanipyrim, Mepronil, Metconazole, Methiocarb, Methoxychlor, Methoxyfenozide, Metobenzuron, Milbemectin, MK-616, 2-(1-naphthyl)acetamide, Naproanilide, Neburon, Niclosamide, Nitrothal-isopropyl, Norflurazon, Novaluron, Nuarimol, Oryzalin, Oxabetrinil, Oxadiargyl, Oxadiazon, Oxaziclomefone, Oxolinic acid, Oxpoconazole fumarate, Oxyfluorfen, Paclobutrazol, Pencycuron, Pendimethalin, Pentanochlor, Pentoxazone, Permethrin, Phenmedipham, N-phenylphthalamic acid, Phosmet, Phthalide, Picobenzamid, Picolinafen, Picoxystrobin, Pindone, Polynactins, Polyoxorim, Primisulfuron-methyl, Procymidone, Prodiamine, Prometryn, Propaquizafop, Propazine, Propyzamide, Prosulfuron, Pyraflufen-ethyl, Pyrazolynate, Pyrazophos, Pyrazosulfuron-ethyl, Pyribenzoxim, Pyributicarb, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyriminobac-methyl, Quinclorac, Quinoxifen, Quintozene, Quizalofop-ethyl, Quizalofop-P-ethyl, Quizalofop-P-tefuryl, Resmethrin, Rimsulfuron, Rotenone, Siduron,

- Silthiofam, Simazine, Spinosad, Sulfluramid, Sulfosulfuron, SZI-121, Tebuconazole, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tecloftalam, Tecnazene, Teflubenzuron, Terbutylazine, Terbutryn, Tetrachlorvinphos, Tetradifon, Tetramethrin, Thenylchlor, Thiabendazole, Thiazopyr, Thidiazuron, Thifluzamide, Thiodicarb, Thiram, TI-35, Tolclofos-methyl, Tolyfluanid,
- 5 Tralkoxydim, Tralomethrin, Triadimenol, Triasulfuron, Triazoxide, Tribenuron-methyl, Trietazine, Trifloxystrobin, Triflumuron, Triflusulfuron-methyl, Triforine, Triticonazole, Uniconazole, Uniconazole-P, Vinclozolin, Vitamin D3, Warfarin, Ziram, Zoxamide, Sulfaquinoxaline, Aldrin, Anilazine, Barban, Benodanil, Benquinox, Benzoylprop; Benzoylprop-ethyl, Binapacryl, Bromofenoxim, Bromophos, Buturon, Calcium Cyanamide, Camphechlor, Chlobenthiazone,
- 10 Chlormethoxyfen, Chlorbenside, Chlorfenprop; Chlorfenprop-methyl, Chlornitrofen, Chloromethiuron, Chloroneb, Chloropropylate, Chloroxuron, Chlorphoxim, Climbazole, Coumachlor, Cyanofenphos, Dialifos, Dichlone, Diclobutrazol, Dieldrin, Dienochlor, Difenoxuron, Dioxabenzofos, Dipropetryn, Drazoxolon, Fenitropan, Fenoxaprop-ethyl; Fenoxaprop, Fenthiaprop; Fenthiaprop-ethyl, Flamprop-methyl; Flamprop-isopropyl; Flamprop,
- 15 Flubenzimine, Fluenetil, Flumipropyn, Fluorodifen, Fluotrimazole, Flupoxam, Forchlorfenuron, Furconazole-cis, Halacrinat, Isomethiozin, Isoxapyrifop, Jodfenphos, Leptophos, Medinoterb acetate; Medinoterb, Methazole, Methfuroxam, Methoxyphenone, Monalide, Myclozolin, Naphthalene, Nitralin, Nitrofen, Phenisopham, Phenylmercury Dimethyldithiocarbamate, Quinonamid, SMY 1500, Tetcyclacis, Tetrasul, Thidiazimin, Trichlamide, 2,2,2-trichloro-1-(3,4-
- 20 dichlorophenyl)ethyl acetate, Trifenmorph, Urbacid.

- Weiterhin bevorzugt ist ein wirkstoffhaltiges Gemisch, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Reihe der Mittel zur Heilung, Linderung oder Abwendung von Krankheiten des Menschen oder des Tieres wie z.B. Acidosetherapeutika, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Anti-
- 25 biotika/Antiinfektiva, Antidermentiva, Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Anti-epileptika, Antihämorrhagika, Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Broncholytika/Antiasthmatica, Cholagoga u. Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide, Dermatika, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, Enzyminhibitoren, Präparate b. Enzym-
- 30 mangel u. Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Gynäkologika, Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Immunmodulatoren, Kardiaka, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Lokal-anästhetika/Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Muskelrelaxanzien, Ophthalmika, Osteoporosemittel/Calciumstoffwechselregulatoren, Otologika, Psychopharmaka,
- 35 Rhinologika/Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sexualhormone u. ihre



- Hemmstoffe, Spasmolytika/Anticholinergika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Zytostatika, andere antineoplastische Mittel u. Protektiva. Als Beispiele seien dazu genannt seien hierzu Boldin, Chinolone, Felodipin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Makrolide, Nicardipin, Nifedipin, 5 Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Norfloxacin, Ofloxacin, Paclitaxel, Sulfonamide und Tetracycline.

- Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Gemische beziehungsweise der nach dem Verfahren erhältlichen wirkstoffhaltigen Gemische zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Suspensionen in Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln als 10 Pflanzenschutzmittel, beispielhaft als Spritzmittel oder Bodenbehandlungsmittel, sowie zur Herstellung von Arzneizubereitungen, beispielhaft in oraler Darreichungsform.

#### **Beschreibung der Verfahrensvarianten:**

Bevorzugt wird das Verfahren nach folgendem Prinzip durchgeführt:

Lösung E wird mit Lösung F gemischt, das so erhaltene Produkt wird weitgehend getrocknet.

- 15 Lösung E besteht aus einem Lösungsmittel 1, darin gelöst der Wirkstoff A), sowie gegebenenfalls das Dispergiermittel C) und gegebenenfalls das Polymer B).

Lösung F: ein Verdrängungsmittel (Lösungsmittel 2), darin gelöst das Polymer, sowie gegebenenfalls das Dispergiermittel.

#### **In der Regel enthalten die Lösungen:**

- 20 Lösung E: Lösungsmittel 1, Wirkstoff A) und Dispergiermittel C)

Lösung F: Verdrängungsmittel 2, Polymer B)

#### **Manchmal vorteilhaft sind Lösungen:**

Lösung E: Lösungsmittel 1, Wirkstoff A), Polymer B) und Dispergiermittel C)

Lösung F: Verdrängungsmittel 2, Polymer B)

- 25 **Auch möglich sind:**

Lösung E: Lösungsmittel 1, Wirkstoff A)

Lösung F: Verdrängungsmittel 2, Polymer B) und Dispergiermittel C)

Verdrängungsmittel 2 ist bevorzugt Wasser, kann aber auch jede andere mit dem Lösungsmittel 1 vollständig mischbare Flüssigkeit sein, in der sich der Wirkstoff A) schlecht löst. Schlechte Lösbarkeit meint hier eine Löslichkeit kleiner 1 Gew.-%, vorzugsweise kleiner 0,1 Gew.-%, besonders bevorzugt kleiner 0,01 Gew.-%.

- 5 Geeignete Lösungsmittel 1 sind alle mit dem Verdrängungsmittel 2 mischbaren Lösungsmittel. Insbesondere geeignete Lösungsmittel sind solche, in denen der Wirkstoff A) eine Löslichkeit größer 1 Gew.-% zeigt, vorzugsweise größer 10 Gew.-%.

Die Vermischung erfolgt beispielsweise, indem Lösung E und F gleichförmig und kontinuierlich einer Mischkammer zugeführt werden. Zur Erzeugung einer homogenen feinteiligen Suspension ist  
10 es zweckmäßig für eine intensive Mischung eine heftige Turbulenz zu erzeugen. Dabei ist es unerheblich, ob die Turbulenz durch Druckverlust in einer Mischdüse, durch Rühren, durch Ultraschall, oder auf sonstige Art erzeugt wird.

Zur besseren Vermischung ist es zweckdienlich, wenn die Viskosität beider Lösungen kleiner 100 mPas, bevorzugt kleiner 50 mPas, besonders bevorzugt kleiner 20 mPas ist. Ebenfalls vorteilhaft  
15 ist es, wenn die Differenz der Viskosität beider Lösungen gering ist. Gegebenenfalls kann die Viskosität der Lösungen angepasst werden, indem die Polymere B) auf beide Lösungen entsprechend aufgeteilt oder die Lösungen entsprechend verdünnt werden.

Mit oben bezeichnetem Verfahren kann alternativ auch eine Formulierung durch Fällung eines Wirkstoffs aus seinem in wässriger Lösung vorliegenden Salz gewonnen werden. Dabei ist es un-  
20 erheblich, ob der Wirkstoff eine Säure ist, die durch Zugabe einer stärkeren Säure aus ihrem Salz verdrängt wird. Der Wirkstoff kann ebenfalls eine Base sein, die durch Zugabe einer stärkeren Base aus ihrem Salz verdrängt wird. Dementsprechend ist als Lösungsmittel die wässrige zum Wirkstoff korrespondierende Base/Säure zu verstehen, die den Wirkstoff durch Salzbildung löst. Als Verdrängungsmittel ist dementsprechend die wässrige Lösung der stärkeren Säure/Base zu  
25 verstehen, die den Wirkstoff aus seinem Salz verdrängt. Die anderen Angaben gelten entsprechend. Zu den verwendbaren Säuren gehört z.B. HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, oder HF. Zu den verwendbaren Basen gehört z.B. NaOH, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, oder Ca(OH)<sub>2</sub>.

Die Trocknung der erhaltenen Suspension kann in an sich bekannter Weise durch z.B. Gefrier-  
trocknung, Sprühgranulation und insbesondere Sprühtrocknung erfolgen.

30 Zur besseren Handhabung des erhaltenen Produktes ist es in einem besonders bevorzugten Verfahren zweckdienlich vor Trocknung einen Trägerstoff zuzugeben, der die nanopartikulären Wirkstoffpartikel zu makroskopischen Partikeln zusammenfasst. Die Menge Trägerstoff beträgt dazu

günstigerweise 10 – 30 Gew.-% der fertigen Formulierung. Die Wahl eines geeigneten Trägerstoffs erfolgt in an sich bekannter Weise und kann z.B. eine Mischung aus Talkum und einem Polyethylenglykol sein, ein zusätzliches Polymer B) wie z.B. modifizierte Stärke, oder hochmolekulare Zucker. In einfacher Weise kann der Trägerstoff aber auch ein Überschuss eines der zur  
5 Stabilisierung eingesetzten Polymere sein.

Die Zugabe des zur besseren Handhabung zweckdienlichen Trägerstoffs kann vor der Vermischung in eine oder beide der oben bezeichneten Lösungen erfolgen, oder nach der Vermischung vor Trocknung der feinteiligen Suspension beigemischt werden.

Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen bestehen aus einzelnen Primär-Partikeln, die sich im Wesentlichen aus einer homogenen Mischung des Wirkstoffs, des  
10 Dispergiermittels und des Polymers zusammensetzen. Die Partikel liegen überwiegend im amorphen Zustand vor und weisen einen mittleren Durchmesser im Nanometer-Bereich auf. So liegt der mittlere Teilchendurchmesser im allgemeinen zwischen 20 und 2 000 nm, vorzugsweise zwischen 50 und 1 000 nm.

15 Bei den erfindungsgemäßen Formulierungen handelt es sich um redispergierbare Pulver, die aus feinteiligen Wirkstoffpartikeln bestehen und die gegebenenfalls in einen Trägerstoff eingebettet sind.

Die erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen sind auch bei längerer Lagerung (z.B. 1 Jahr) stabil. Sie lassen sich durch Einrühren in Wasser in homogene Suspensionen mit Primärpartikelgröße  
20 kleiner 5 µm überführen, oder setzen nach Applikation bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten die feinteiligen Wirkstoffpartikeln wieder frei.

Die Aufwandmenge an den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen kann innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Sie richtet sich nach den jeweils vorhandenen Wirkstoffen und nach deren Gehalt in den Formulierungen.

25 Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen lassen sich Wirkstoffe in besonders vorteilhafter Weise anwenden. Die enthaltenen Wirkstoffe sind leicht bio-verfügbar und entfalten eine biologische Wirksamkeit, die wesentlich besser ist als diejenige herkömmlicher Formulierungen, in denen die aktiven Komponenten in kristallinem Zustand vorliegen.

Die Erfindung wird nachstehend anhand Figur 1 beispielhaft näher erläutert.

30 Fig. 1 zeigt ein Schema einer für die Durchführung des Verfahrens geeigneten Apparatur.

## **Beispiele**

### **Beschreibung der Apparatur**

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dient bevorzugt eine Apparatur, deren schematische Darstellung in Fig. 1 wiedergegeben ist. In dieser Abbildung bedeuten

- 5    1 =    Vorlagebehälter für Lösung E)
- 2 =    Vorlagebehälter für Lösung F)
- 3 =    Pumpen zur Druckerhöhung
- 4 =    Mischkammer
- 5 =    Auffangbehälter, zweckmäßigerweise mit einem Rührwerk ausgestattet
- 10   6 =    Vorlagebehälter für Zusatz- und Trägerstoffe
- 7 =    Förderpumpe
- 8 =    Förderpumpe
- 9 =    Trockner

### **Durchführung des Verfahrens**

- 15   Lösung E) wird in Vorlagebehälter 1 vorgelegt und gegebenenfalls zur besseren Löslichkeit oder Verringerung der Viskosität auf die gewünschte Temperatur eingestellt. Temperatur kann jede Temperatur sein, vorzugsweise zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, kann aber auch größer sein wofür in Vorlagebehälter 1 der entsprechende Druck eingestellt wird.

- 20   Lösung F) wird in Behälter 2 vorgelegt und gegebenenfalls zur besseren Löslichkeit oder Verringerung der Viskosität auf die gewünschte Temperatur eingestellt. Temperatur kann jede Temperatur sein, vorzugsweise zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Verdrängungsmittels, kann aber auch größer sein, wofür in Behälter 2 der entsprechende Druck eingestellt wird.

- 25   Die Pumpen 3 zur Druckerhöhung sollten möglichst pulsationsfrei arbeiten, günstig sind Zahnradpumpen. Auch pulsationsbehaftete Pumpen sind möglich, sofern die Pulsation durch entsprechendes Ausgleichsgefäß verringert wird. Üblicherweise genügt zur Vermischung ein Druckverlust über der Mischkammer von 10-12 bar, bei Viskositäten größer 20 mPas ist es vorteilhaft den Druckverlust über der Mischkammer auf 30-50 bar zu vergrößern. Auch größere Drücke sind möglich.

- 30   Der Auffangbehälter 5 kann diskontinuierlich und kontinuierlich betrieben werden. Bei diskontinuierlicher Betriebsweise kann der Auffangbehälter vor Versuchsbeginn entweder leer oder mit den gewünschten Zusatzstoffen gefüllt sein. Die Zusatzstoffe können auch aus der Vorlage 6 mit

Hilfe der Förderpumpe 7 gleichförmig zusammen mit der nanodispersen Suspension aus der Mischkammer 4 dem Auffangbehälter 5 zugeführt werden.

Die Verweilzeit der Suspension in dem Auffangbehälter 5 ist möglichst gering zu wählen. Günstig ist eine Verweilzeit kleiner 30 min, bevorzugt kleiner 10 min. Die nanodisperse Suspension aus der Mischkammer 4 kann auch direkt in den Trockner 9 eingespeist werden, wenn keine weiteren Zusatzstoffe mehr beigemischt werden.

Die Temperatur der Trocknung orientiert sich an den Siedepunkten des Lösungs- und des Verdrängungsmittels. Die Trocknung kann bei Normaldruck oder Unterdruck betrieben werden. Üblicherweise wird eine Temperatur kleiner 80°C gewählt, bevorzugt kleiner 50°C. Die Trocknung kann auch durch Gefriertrocknung erfolgen.

#### Methoden der Analytik

Analyse der Partikelgrößenverteilung durch Laserlichtbeugung, Malvern Mastersizer 2000, und Photonenkorrelationsspektroskopie, Brookhaven Instruments BI-9000, vgl. T. Allen, Particle size measurement, Vol. 1, 5th Ed., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1999.

Differentialthermoanalytik zur Bestimmung des Grades der Kristallinität, Setaram C 80 II, Mettler, Aufheizungen zwischen -100°C und +250°C, Heizrate 10 K/min

#### Herstellungsbeispiele

In den folgenden Beispielen werden folgende Stoffe verwendet:

N2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfonyl-ethyl)-3-iodo-N1-{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}phthalamide

Alkylpolyglycosid GlucoPON® 600 CS UP (CASR-Nr. 110615-47-9, Fa. Cognis)

N-Methylpyrrolidon ppa

Polyvinylpyrrolidon K30 (CAS-Nr. 9003-39-8, Fa. FLUKA)

Polyvinylalkohol Mowiol® 3-83 (Fa. Clariant)

PLURAFAC® LF 132 (Fa. BASF)

Fluoxastrobin: (5,6-Dihydro-1,4,2-dioxazine-3-yl)(2-((6-(2-chloro-phenoxy)-5-fluoro-4-pyrimidinyl)-oxy)-phenyl)-methanone-o-methyloxime

Aceton ppa

Soprophor® 3D-33: Phosphorsäure-Mono-Diester-Gemisch eines Tristyrylphenoethoxylates, ca. 16 EO (Fa. Rhodia)

Modifizierte Stärke HI-CAP® 100 (Fa. National Starch&Chemical)

Genapol® C 100: (Fa. Clariant)

Prothioconazole: 2-[2-(1-chlorocyclo-propyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-thione

Natronlauge, NaOH wässrig

5 Schwefelsäure, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wässrig

## Beispiele

### Beispiel 1

Insektizid N2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfonylethyl)-3-iodo-N1-{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}phthalamide

- 5 Lösung E: 12 g N2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfonylethyl)-3-iodo-N1-{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}phthalamide, 12 g Alkylpolyglycosid Glucofon® 600 CS UP werden in 54 g N-Methylpyrrolidon bei 20°C gelöst.

Lösung F: 12 g Polyvinylpyrrolidon K30, 12 g Polyvinylalkohol Mowiol® 3-83 werden in 198 g vollentsalztes Wasser bei Umgebungsbedingungen gelöst.

- 10 Lösung E wird mit 10 kg/h, Lösung F mit 32 kg/h der Mischkammer zugeführt und turbulent gemischt, so dass sich ein Mischungsverhältnis von 1/3,2 einstellt.

Die Suspension wird ohne weitere Zusatzstoffe in einem Becherglas aufgefangen.

Die erhaltene Suspension weist einen mittleren Durchmesser der suspendierten Primärpartikel von 0,94 µm auf (Messung mittels Laserbeugung)

- 15 Die Suspension wird in flüssigen Stickstoff getropft, der erhaltene Feststoff wird gefriergetrocknet.  
Man erhält gemäß DSC Messungen ein amorphes Produkt.

### Beispiel 2

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, jedoch mit einem Zusatzstoff zur Förderung der Penetration:

Weichmacher PLURAFAC® LF 132

- 20 Lösung E: 12 g N2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfonylethyl)-3-iodo-N1-{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}phthalamide, 12 g Alkylpolyglycosid Glucofon® 600 CS UP werden in 54 g N-Methylpyrrolidon bei Umgebungsbedingungen gelöst.

Lösung F: 12 g Polyvinylpyrrolidon K30, 12 g Polyvinylalkohol Mowiol® 3-83 werden in 198 g vollentsalztes Wasser bei Umgebungsbedingungen gelöst.

- 25 Lösung E wird mit 12 kg/h, Lösung F mit 35 kg/h der Mischkammer zugeführt, sodass sich ein Mischungsverhältnis von 1/2,92 einstellt.

Die Suspension wird in einem Becherglas aufgefangen und mit 24g Weichmacher PLURAFAC® LF 132 und 24g Polyvinylalkohol Mowiol® 3-83 vermischt.

Die Suspension wird in flüssigen Stickstoff gequenchet und gefriergetrocknet.

Man erhält gemäß DSC ein amorphes Produkt.

- 5 Zur Betrachtung der Stabilität wird eine Probe für 2 Wochen bei 54°C gelagert, die Probe verbleibt gemäß DSC Messung im amorphen Zustand.

Eine Kontrolluntersuchung nach 34 Wochen Lagerung bei Umgebungsbedingungen ergab, dass die Probe weiterhin stabil im amorphen Zustand vorliegt.

### Beispiel 3

- 10 Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, jedoch mit einem anderen Mischungsverhältnis.

Lösung E: 12 g N2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfonylethyl)-3-iodo-N1-{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}phthalamide, 12 g Alkylpolyglycosid Glucopon® 600 CS werden in 54 g N-Methylpyrrolidon bei Umgebungsbedingungen gelöst.

- 15 Lösung F: 12 g Polyvinylpyrrolidon K30, 12 g Polyvinylalkohol Mowiol® 3-83 werden in 330 g vollentsalztes Wasser bei Umgebungsbedingungen gelöst.

Lösung E wird mit 7 kg/h, Lösung F mit 40 kg/h der Mischkammer zugeführt, so dass sich ein Mischungsverhältnis von 0,175/1 einstellt.

Die Suspension wird ohne weitere Zusatzstoffe in einem Becherglas aufgefangen.

Die erhaltene Suspension weist einen mittleren Durchmesser von 0,95 µm auf (Laserbeugung)

- 20 Die erhaltene Suspension wird in flüssigen Stickstoff gequenchet und gefriergetrocknet.

Man erhält ein amorphes Produkt.

Zur Betrachtung der Stabilität wird eine Probe für 2 Wochen bei 54°C gelagert, die Probe verbleibt nach DSC im amorphen Zustand.



**Beispiel 4**

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, jedoch wurde ein anderer Wirkstoff eingesetzt:

Fluoxastrobin, Schmelzpunkt 101°C

Lösung E: 60 g Fluoxastrobin, 40 g Aceton, 45 g Soprophor® 3D-33

- 5 Lösung F: 45 g Polyvinylpyrrolidone K30, 45 g HI-CAP® 100, 345 g vollentsalztes Wasser

Lösung E wird mit 5,7 kg/h, Lösung F mit 15,3 kg/h der Mischkammer zugeführt, so dass sich ein Mischungsverhältnis von 1/2,68 einstellt.

Die Suspension wird ohne weitere Zusatzstoffe in einem Becherglas aufgefangen.

Die erhaltene Suspension wird in flüssigen Stickstoff gequenchet und gefriergetrocknet.

- 10 Man erhält gemäß DSC Messung ein amorphes Produkt.

**Beispiel 5**

Es wurde wie in Beispiel 4 verfahren, jedoch ein anderes Mischungsverhältnis und andere Zusatzstoffe zugrunde gelegt.

Lösung E: 49,5 g Fluoxastrobin, 100,5 g Aceton, 37,1 g Soprophor® 3D-33

- 15 Lösung F: 37,1 g Polyvinylpyrrolidon K30, 123,8 g Mowiol® 3-83, 774,6 g vollentsalztes Wasser

Lösung E wird mit 5,7 kg/h, Lösung B mit 27 kg/h der Mischkammer zugeführt, sodass sich ein Mischungsverhältnis von 1/4,74 einstellt.

Die erhaltene Suspension weist einen mittleren Durchmesser von 0,30 µm auf (LKS)

- 20 Die Suspension wird in einem Becherglas aufgefangen und mit einer Lösung aus 198 g Weichmacher Genapol® C 100 und 594 g Wasser vermischt.

Die Suspension wird in flüssigen Stickstoff gequenchet und gefriergetrocknet.

Man erhält ein amorphes Produkt.

**Beispiel 6**

Hierbei wurde ein anderer Wirkstoff eingesetzt:

Prothioconazole, Schmelzpunkt 140°C. Ferner wurde ein anderes Verfahren für die Fällung aus dem Salz des Wirkstoffes angewendet.

- 5 Lösung E: 25 g Prothioconazole, 44 g Natronlauge 10 Gew.-%, 12,5 g Soprophor® 3D-33, mit vollentsalztem Wasser auf 250 ml verdünnt.

Lösung F: 49 g Schwefelsäure 10 Gew.-%, 25 g Polyvinylpyrrolidon K30, 25 g Mowiol® 3-83, mit vollentsalztem Wasser auf 250 ml verdünnt.

- 10 Lösung E wird mit 5 l/h, Lösung B mit 5 l/h der Mischkammer zugeführt und turbulent gemischt, so dass sich ein volumetrisches Mischungsverhältnis von 1/1 einstellt.

Die Suspension wird ohne weitere Zusatzstoffe in einem Becherglas aufgefangen.

Die erhaltene Suspension weist einen pH = 4,7 und einen mittleren Durchmesser von 0,21 µm auf (LKS)

Die erhaltene Suspension wird in flüssigen Stickstoff gequenchet und gefriergetrocknet.

- 15 Man erhält ein amorphes Produkt.

Zur Betrachtung der Stabilität wird eine Probe für 2 Wochen bei 54°C gelagert, die Probe verbleibt gemäß DSC im amorphen Zustand.

## Verwendungsbeispiele

### Verwendungsbeispiel 1

Die insektizide Wirkung der Formulierungen aus den Herstellungsbeispielen 1-3 lässt sich im biologischen Test der xylem-systemischen Aktivität zeigen.

- 5 Dazu wurden alle Proben auf ein einheitliches Konzentrationsverhältnis des Penetrationshilfsmittels PLURAFAC® LF 132 zu Wirkstoff in Anteilen 2/1 eingestellt: z.B.: 25,58 mg Herstellungsbeispiel 1 (16,3 % Wirkstoffanteil) plus 8,34 mg PLURAFAC® LF 132. In Herstellungsbeispiel 2 ist der entsprechende Anteil PLURAFAC® LF 132 bereits enthalten. Die Mischungen wurden mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt und gerührt, so dass alle Proben eine endgültige Konzentration des
- 10 Wirkstoffs von 417 mg/l und des PLURAFAC® LF 132 von 834 mg/l enthalten.

- Lebende Maispflanzen (2-3 Blätter) wurden aus dem Boden in 20 ml Testgefäße überführt. Im unteren Drittel des zweiten Blattes wurde eine Anwendungszone mit einer Fettbarriere abgegrenzt. 30 ml einer 417 ppm Wirkstoff Spritzlösung wurden mit einer Pipette aufgebracht, was ungefähr einer Aufwandmenge von 250 g Wirkstoff/ha entspricht. Nach 48 h wurde der Teil des Blattes
- 15 oberhalb der Anwendungszone abgeschnitten und in zwei Teile, einen proximalen und einen distalen, geteilt. Diese Blattteile wurden zusammen mit 3 L2-Larven von *Spodoptera frugiperda* in Petrischalen (gefüllt mit 4 ml 1 % Agar) gegeben. Nach drei und fünf Tagen wurde Fraß und Mortalität ausgewertet. Nach drei Tagen wurden die Larven mit unbehandelten Maisblättern gefüttert.

- 20 Die biologische Wirksamkeit der getesteten Formulierungen war sehr gut.

### Verwendungsbeispiel 2

#### Penetrationstest der Herstellungsbeispiele 4 und 5

In diesem Test wurde die Penetration von Wirkstoff durch enzymatisch isolierte Kutikeln von Apfelbaumblättern gemessen.

- 25 Verwendet wurden Blätter, die in voll entwickeltem Zustand von Apfelbäumen der Sorte Golden Delicious abgeschnitten wurden. Die Isolierung der Kutikeln erfolgte in der Weise, dass
- zunächst auf der Unterseite mit Farbstoff markierte und ausgestanzte Blattscheiben mittels Vakuuminfiltration mit einer auf einen pH-Wert zwischen 3 und 4 gepufferten Pectinase-Lösung (0,2 bis 2 %ig) gefüllt wurden,

- dann Natriumazid hinzugefügt wurde und
- die so behandelten Blattscheiben bis zur Auflösung der ursprünglichen Blattstruktur und zur Ablösung der nicht zellulären Kutikula stehen gelassen wurden.

5 Danach wurden nur die von Spaltöffnungen und Haaren freien Kutikeln der Blattoberseiten weiter verwendet. Sie wurden mehrfach abwechselnd mit Wasser und einer Pufferlösung vom pH-Wert 7 gewaschen. Die erhaltenen sauberen Kutikel wurden schließlich auf Teflonplättchen aufgezogen und mit einem schwachen Luftstrahl geglättet und getrocknet.

10 Im nächsten Schritt wurden die so gewonnenen Kutikelmembranen für Membran-Transport-Untersuchungen in Diffusionszellen (= Transportkammern) aus Edelstahl eingelegt. Dazu wurden die Kutikeln mit einer Pinzette mittig auf die mit Silikonfett bestrichenen Ränder der Diffusionszellen platziert und mit einem ebenfalls gefetteten Ring verschlossen. Die Anordnung war so gewählt worden, dass die morphologische Außenseite der Kutikeln nach außen, also zur Luft, gerichtet war, während die ursprüngliche Innenseite dem Inneren der Diffusionszelle zugewandt war. Die Diffusionszellen waren mit Wasser bzw. mit einem Gemisch aus Wasser und Lösungsmittel  
15 gefüllt.

Zur Bestimmung der Penetration wurden jeweils 10 µl einer Spritzbrühe der nachstehend genannten Zusammensetzung auf die Außenseite einer Kutikula appliziert.

#### **Spritzbrühe A (erfindungsgemäß)**

20 Pulver-Formulierung gemäß Herstellungsbeispiel 5 in 1 Liter Wasser.  
Wirkstoffgehalt 1 000 ppm

#### **Spritzbrühe B (bekannt)**

herkömmliches Suspensionskonzentrat des im Beispiel 3 angegebenen fungiziden Wirkstoffes in 1 Liter Wasser.  
Wirkstoffgehalt 1 000 ppm

25 In den Spritzbrühen wurde jeweils CIPAC-Wasser verwendet.

Nach dem Auftragen der Spritzbrühen ließ man jeweils das Wasser verdunsten, drehte dann jeweils die Kammern um und stellte sie in thermostatisierte Wannen, wobei sich unter der Außenseite der Kutikula jeweils eine gesättigte wässrige Calciumnitrat-4-hydrat-Lösung befand. Die einsetzende Penetration fand daher bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 56 % und einer einge-

stellten Temperatur von 25°C statt. In regelmäßigen Abständen wurden mit einer Spritze Proben entnommen und mittels HPLC auf den Gehalt an penetriertem Wirkstoff hin untersucht.

Die Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor. Bei den angegebenen Zahlen handelt es sich um Durchschnittswerte von 8 Messungen.

5 **Tabelle A**

	Wirkstoffpenetration in % nach Einwirkzeit			
A	3,85 h	10,38 h	16,87 h	46,07 h
	3,0%	5,4%	6,8%	10,1%
B	23,53 h	46 h	70,21 h	
	0,63%	0,72%	1,16%	

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von amorphen Gemischen, auf Basis kristalliner Wirkstoffe, insbesondere von Wirkstoffformulierungen auf Basis kristalliner Wirkstoffe, mit den Schritten
  - 5 a) Vollständiges Lösen des Wirkstoffs A) in einem Lösungsmittel 1, gegebenenfalls zusammen mit einem Dispergierhilfsmittel C) unter Bildung einer Lösung E).
  - b) Bereitstellen eines Verdrängungsmittels 2, insbesondere einer Flüssigkeit 2, in der sich der Wirkstoff A) zu weniger als 1 Gew.-% löst und die sich mit dem Lösungsmittel 1 mischen lässt und die eine Fällung des Wirkstoffs A) bewirkt, als  
10 Lösung F.
  - c) Hinzufügen eines Polymeren B), insbesondere in Wasser gutlösliche überwiegend amorphe Polymere, insbesondere bevorzugt ausgewählt aus der Reihe: Dextrane, Dextrine, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyasparaginsäure und Alginate zur Lösung aus Schritt a) und/oder zur  
15 Lösung F) aus Schritt b).
  - d) Vermischen zweier Lösungsmittelströme der Lösungen E) und F) bevorzugt in einer Mischdüse, wobei beide Teilströme der Mischzone kontinuierlich und gleichmäßig zugeführt werden, gegebenenfalls unter Bildung einer turbulenten Strömung im Bereich der Mischzone.
  - 20 e) Entfernen der Lösungsmittel aus dem Gemisch durch insbesondere Gefriertrocknen, Sprühtrocknen oder Sprühgranulation.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Vermischung gemäß Schritt d) und gegebenenfalls Bildung einer turbulenten Strömung durch einen Druckgradienten über der Mischdüse, durch Rühren oder durch Ultraschallbehandlung der gemischten  
25 Ströme erfolgt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Viskosität der Lösungen E) und F) kleiner als 100 mPas gehalten wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verdrängungsmittel 2 Wasser oder eine wässrige Lösung einer Säure, einer Base oder eines Salzes  
30 ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel 1 ein niedermolekulares organisches Lösungsmittel, insbesondere ausgewählt aus der Reihe Alkohole mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methanol, Ethanol oder 2-Propanol, der kurzkettigen Glykole, insbesondere Ethylenglykol oder 1,2 Propylenglykol, der Ketone mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Aceton, 2-Butanon, 5 Karbonsäuren, insbesondere Essigsäure, Ether, insbesondere Diethylether, Tetrahydrofuran oder Methyl-tert-butylether, Ester, insbesondere Methylacetat, Ethylacetat oder Ameisensäuremethylester, heterozyklische Amine, insbesondere Pyridine, Formamide, bevorzugt Dimethylformamid, oder n-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder eine 10 wässrige Lösung einer Säure oder Base.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass vor dem Trocknungsschritt e) der Suspension 10 bis 30 Gew.-% eines Trägerstoffes, ausgewählt aus der Reihe Talkum, Polyethylenglykol, modifizierte Stärke oder hochmolekularer Zucker, gegebenenfalls auch weiteres Polymer B) jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht 15 der Formulierung zugegeben werden.
7. Amorphes Gemisch auf Basis kristalliner Wirkstoffe, insbesondere Wirkstoffformulierung, bestehend wenigstens aus 0,5 bis 50 Gew.-%, insbesondere 5 bis 30 Gew.-%, eines bei 50°C gewöhnlich kristallinen Wirkstoffs A), 20 50 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, eines Polymeren B), insbesondere ausgewählt aus der Reihe: Dextrane, Dextrine, Gummi arabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyasparaginsäure und Alginate und bezogen auf den Anteil an Wirkstoff A) das 0,1- bis 5-fache, bevorzugt das 0,25- bis 25 3-fach, besonders bevorzugt das 0,5- bis 2-fache, eines Dispergierhilfsmittels C), insbesondere einer nichtionogenen, anionischen kationischen oder zwitterionischen oberflächenaktiven Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass das Gemisch homogene Primärpartikel eines Gemisches der Stoffe A), B), C) mit einem mittleren Partikeldurchmesser von <5 µm, bevorzugt <2 µm, 30 besonders bevorzugt <1 µm aufweist, wobei hierin der Wirkstoff A) zu mehr als 50 % im amorphen Zustand vorliegt.
8. Wirkstoffhaltiges Gemisch gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispergierhilfsmittel C) ausgewählt ist aus der Reihe Umsetzungsprodukten von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethy-

- lenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäure Ester, Phosphorsäure, Mono-  
ester und Phosphorsäurediester, Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Propylenoxid  
Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfate, Alkylarylsulfate, Alkylethersulfate, Alkylary-  
lethersulfate, Tetraalkylammoniumhalogenide, Trialkylarylammoniumhalogenide, Alkyl-  
5 arylethoxylat, Sorbitanethoxylate und Alkylaminsulfonate allein oder in beliebiger  
Mischung.
9. Wirkstoffhaltiges Gemisch gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet,  
dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Reihe der Pflanzenschutzmittel bevorzugt der  
Herbizide, Fungizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Schutzstoffe gegen Vogelfraß,  
10 Pflanzennährstoffe und Bodenstrukturverbesserungsmittel, besonders bevorzugt  
Bistrifluron, Foramsulfuron, Mesosulfuron-methyl, Pyraclostrobin, Pyrifthalid, Abamectin,  
AC 94,377, Acequinocyl, Acibenzolar-S-methyl, Aclonifen, Acrinathrin, AKH-7088,  
Amidosulfuron, Amitraz, Anilofos, Anthraquinone, Atrazine, Azafenidin, Azinphos-  
methyl, Azocyclotin, Azoxystrobin, Beflubutamid, Benalaxyl, Benazolin-ethyl,  
15 Benfluralin, Benomyl, Benoxacor, Bensulfuron-methyl, Bensultap, Benzobicyclon, Benzo-  
fenap, Benzoximate, Bifenazate, Bifenox, Bifenthrin, Bitertanol, Brodifacoum, Brom-  
adiolone, Bromethalin, Bromobutide, Bromopropylate, Bromuconazole, Bupirimate,  
Buprofezin, Butafenacil, Butralin, Butroxydim, Cafenstrole, Captafol, Captan, Car-  
bendazim, Carpropamid, Chinomethionat, Chlorbromuron, Chlordane, Chlorfluazuron,  
20 Chlorflurenol-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorothalonil, Chlorthal-dimethyl, Chlozo-  
linate, Chromafenozide, Cinidon-ethyl, Clodinafop-propargyl, Clofentezine, Clomeprop,  
Cloquintocet-mexyl, Cloransulam-methyl, Copper Oxychloride, Copper Sulfate (Tribasic),  
Coumaphos, Coumatetralyl, Cumyluron, Cyclosulfamuron, Cyfluthrin, Beta-cyfluthrin,  
Cypermethrin, Alpha-cypermethrin, Beta-cypermethrin, Theta-cypermethrin, Cyprodinil,  
25 Daimuron, 2,4-DB, Deltamethrin, Desmedipham, Diafenthiuron, Dichlobenil, Dichlo-  
fluanid, Dichlorophen, Diclocymet, Diclomezine, Dicloran, Diclosulam, Dicofof,  
Diethofencarb, Difenacoum, Difenoconazole, Difethialone, Diflubenzuron, Diflufenican,  
Dimefuron, Dimethametryn, Dimethomorph, Diniconazole, Dinitramine, Dinobuton,  
Dinoterb, Diphacinone, Dithianon, Dithiopyr, Diuron, Dodemorph, Dodemorph Acetate,  
30 Emamectin Benzoate, Endosulfan, Epoxiconazole, Ergocalciferol, Esfenvalerate,  
Ethalfluralin, Ethametsulfuron-methyl, Ethofumesate, Ethoxysulfuron, Etobenzanid,  
Etoxazole, Famoxadone, Fenamidone, Fenarimol, Fenazaquin, Fenbuconazole, Fenbutatin  
Oxide, Fenchlorazole-ethyl, Fencloirim, Fenhexamid, Fenoxaprop-P-ethyl, Fenoxycarb,  
Fenpiclonil, Fenpyroximate, Fentin Acetate, Fentin Hydroxide, Fentrazamide, Fenvalerate,  
35 Fipronil, Flamprop-M-isopropyl, Flamprop-M-methyl, Flocoumafen, Fluazinam,



Fluazolate, Fluazuron, Flucycloxuron, Fludioxonil, Flufenoxuron, Flumetralin, Flumetsulam, Flumiclorac-pentyl, Fluoroglycofen-ethyl, Fluoroimide, Fluquinconazole, Flurazole, Flurenol-butyl, Fluridone, Flurochloridone, Fluroxypyr-meptyl, Flurtamone, Flusilazole, Flusulfamide, Fluthiacet-methyl, Flutolanil, Folpet, Fomesafen, Halofenozide, Halosulfuron-methyl, Haloxyfop, Haloxyfop-etotyl, Gamma-HCH, Heptachlor, Hexaconazole, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydramethylnon, Cyazofamid, Imazosulfuron, Imibenconazole, Iminoctadine Tris(albesilate), Inabenfide, Indanofan, Indoxacarb, Ioxynil, Ipconazole, Iprodione, Iprovalicarb, Isoxaben, Isoxaflutole, Kresoxim-methyl, Lenacil, Lufenuron, MCPA, Mefenacet, Mefenpyr-diethyl, Mepanipyrim, Mepronil, Metconazole, Methiocarb, Methoxychlor, Methoxyfenozide, Metobenzuron, Milbemectin, MK-616, 2-(1-naphthyl)acetamide, Naproanilide, Neburon, Niclosamide, Nitrothal-isopropyl, Norflurazon, Novaluron, Nuarimol, Oryzalin, Oxabetrinil, Oxadiargyl, Oxadiazon, Oxaziclo-mefone, Ooxolinic acid, Oxpocconazole fumarate, Oxyfluorfen, Paclobutrazol, Pencycuron, Pendimethalin, Pentanochlor, Pentoxazone, Permethrin, Phenmedipham, N-phenyl-phthalamic acid, Phosmet, Phthalide, Picobenzamid, Picolinafen, Picoxystrobin, Pindone, Polynactins, Polyoxorim, Primisulfuron-methyl, Procymidone, Prodiamine, Prometryn, Propaquizafop, Propazine, Propyzamide, Prosulfuron, Pyraflufen-ethyl, Pyrazolynate, Pyrazophos, Pyrazosulfuron-ethyl, Pyribenzoxim, Pyributicarb, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyriminobac-methyl, Quinclorac, Quinoxifen, Quintozene, Quizalofop-ethyl, Quizalofop-P-ethyl, Quizalofop-P-tefuryl, Resmethrin, Rimsulfuron, Rotenone, Siduron, Silthiofam, Simazine, Spinosad, Sulfluramid, Sulfosulfuron, SZI-121, Tebuconazole, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tecloftalam, Tecnazene, Teflubenzuron, Terbutylazine, Terbutryn, Tetrachlorvinphos, Tetradifon, Tetramethrin, Thenylchlor, Thiabendazole, Thiazopyr, Thidiazuron, Thifluzamide, Thiodicarb, Thiram, TI-35, Tolclofos-methyl, Tolyfluanid, Tral-koxydim, Tralomethrin, Triadimenol, Triasulfuron, Triazoxide, Tribenuron-methyl, Trietazine, Trifloxystrobin, Triflumuron, Triflusulfuron-methyl, Triforine, Triticonazole, Uniconazole, Uniconazole-P, Vinclozolin, Vitamin D3, Warfarin, Ziram, Zoxamide, Sulfaquinoxaline, Aldrin, Anilazine, Barban, Benodanil, Benquinox, Benzoylprop; Benzoylprop-ethyl, Binapacryl, Bromofenoxim, Bromophos, Buturon, Calcium cyanamide, Camphechlor, Chlobenthiazole, Chlomethoxyfen, Chlorbenside, Chlorfenprop; Chlorfenprop-methyl, Chlornitrofen, Chloromethiuron, Chloroneb, Chloropropylate, Chloroxuron, Chlorphoxim, Climbazole, Coumachlor, Cyanofenphos, Dialifos, Dichlone, Diclobutrazol, Dieldrin, Dienochlor, Difenoxuron, Dioxabenzofos, Dipropetryn, Drazoxolon, Fenitropan, Fenoxaprop-ethyl; Fenoxaprop, Fenthiaprop; Fenthiaprop-ethyl, Flamprop-methyl; Flamprop-isopropyl; Flamprop, Flubenzimine, Fluenetil, Flumipropyn, Fluorodifen, Fluotrimazole, Flupoxam, Forchlorfenuron, Furconazole-cis, Halacrinat, Iso-

methiozin, Isoxapyrifop, Jodfenphos, Leptophos, Medinoterb acetate; Medinoterb, Methazole, Methfuroxam, Methoxyphenone, Monalide, Myclozolin, Naphthalene, Nitralin, Nitrofen, Phenisopham, Phenylmercury dimethyldithiocarbamate, Quinonamid, SMY 1500, Tetcyclacis, Tetrasul, Thidiazimin, Trichlamide, 2,2,2-trichloro-1-(3,4-dichlorophenyl)ethyl acetate, Trifenmorph, Urbacid,

oder der Mittel zur Heilung, Linderung oder Abwendung von Krankheiten des Menschen oder des Tieres, bevorzugt der Acidosetherapeutika, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva, Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Anti-vertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika, Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Broncholytika/Antiasthmata, Cholagoga u. Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide, Dermatika, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, Enzyminhibitoren, Präparate b. Enzymmangel u. Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Gynäkologika, Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Immunmodulatoren, Kardiaka, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Lokalanästhetika/Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Muskelrelaxanzien, Ophthalmika, Osteoporosemittel/Calciumstoffwechselregulatoren, Otologika, Psychopharmaka, Rhinologika/Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sexualhormone u. ihre Hemmstoffe, Spasmolytika/Anticholinergika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Zytostatika, andere antineoplastische Mittel u. Protektiva, besonders bevorzugt Boldin, Chinolone, Felodipin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Makrolide, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Norfloxacin, Ofloxacin, Paclitaxel, Sulfonamide und Tetracycline.

10. Verwendung der wirkstoffhaltigen Gemische gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Suspensionen in Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln als Pflanzenschutzmittel, insbesondere als Spritzmittel oder Bodenbehandlungsmittel, sowie zur Herstellung von Arzneimitteln Zubereitungen, insbesondere in oraler Darreichungsform.